DER EINFLUSS VON PROTEINASEINAKTIVATOREN AUF DEN EXPERIMENTELLEN STRANGULATIONS-ILEUS DER RATTE

---

von

Detlev Patschke

aus Königsberg

1966

1966 № 176

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535725_0065

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Professor Dr.med. G. Hegemann

DER EINFLUSS VON PROTEINASEINAKTIVATOREN AUF DEN EXPERIMENTELLEN STRANGULATIONS-ILEUS DER RATTE

Inauguraldissertation zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg.

vorgelegt von
Detlev Patschke
aus Königsberg

Erlangen 1966

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Dekan: Professor Dr.med. Dr.med.dent. G. Steinhardt

Referent: Priv.-Doz. Dr.med. J. Hoferichter

Korreferent: Professor Dr.med. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.7.1966

Inhaltsverzeichnis

I. DER ILEUS ALS CHIRURGISCHES PROBLEM 1

A. Allgemeines und Prognose 1

B. Pathophysiologie des Ileus 4

1. Der mechanische Ileus 4

2. Der Strangulationsileus 5

3. Zusammenstellung zwischen Pankreas und Ileus 10

II. PROBLEMSTELLUNG 12

III. EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN 17

A. Methodik 17

B. Durchführung der Untersuchungen 18

C. Ergebnisse der Untersuchungen 22

1. Sektionsbefund 22

2. Ergebnisse der Kontrollgruppe 24

3. Ergebnisse der Testgruppe 28

IV. DISKUSSION DER VERSUCHSERGEBNISSE 33

A. Narkose- und Operationsergebnisse 33

B. Gegenüberstellung der Ergebnisse der Kontroll- und Testtiergruppe 34

1. Wertung aller Tiere 34

2. Wertung der Tiere mit Strangulationsileus 37

3. Wertung der Tiere ohne Strangulationsileus 43

C. Kritik an den Untersuchungen 48

V. ZUSAMMENFASSUNG 49
VI.LITERATURVERZEICHNIS 51

I. Der Ileus als chirurgisches Problem

A. Allgemeines und Prognose

Der Ileus ist ein ernstes Leiden, das ohne Behandlung zum Tode führt.

Neue Behandlungsmethoden, vor allem auch eine bessere prae- und postoperative Betreuung der Kranken, haben die Prognose in den letzten Jahren wesentlich verbessert.

Zu Beginn dieses Jahrhunderts verstarben noch ca. 60 % aller Patienten mit Darmunwegsamkeit. Heute ist die Letalität wesentlich geringer, wie es aus Tabelle 1 ersichtlich ist (4, 11, 25, 48, 59, 72, 76).

Autor	Zeitraum	Krankengut	Mortalität in %
RICHARDSON	1898 - 1907	121	60
BRAUN-WORTMANN	1903 - 1922	379	39,1
TUTTLE	1925	150	50
BECKER-DAVIS, Jr. und LEHMANN	1933 - 1947	406	20,4
NEMIR	1940 - 1950	379	11,9

WELCH	1947 - 1955	1035	19,4
CHIRURGISCHE UNIVERSITÄTS-KLINIK ERLANGEN-NÜRNBERG	1955 - 1960	281	16,7

Tab. 1: Konstantes Abnehmen der Sterblichkeit beim Ileus. Bisher nicht unter 10 %.

In diesen Untersuchungen wird nicht unterschieden zwischen dem Ileus als Folge einer einfachen Darmunwegsamkeit und der Strangulation.

DENNIS, BROWN, McKITTRICK, SORRIS, SCHLICKE, BERGEN, DIXON (18, 33, 65) berichteten, daß die Hälfte aller Todesfälle beim Ileus auf die Folgen der Strangulation zurückzuführen sind.

Bei der Unterscheidung zwischen mechanischem Stop und Strangulation als Ileustodesursache ergibt sich ein anderes statistisches Bild:

NEMIR (48) berichtete 1952 von einer Letalität von 5 % beim mechanischen Ileus. ELIASON und WELTY errechneten 1947 eine Letalität von nur 1 % (19).

Anders beim Strangulationsileus:
Hier betrug die Letalität nach SCHLICKE, BERGEN, DIXON (65) noch 1940 56 %. Auch bei heute möglicher optimaler Therapie liegt die Letalität nach

Berichten verschiedener Untersucher (12, 18, 19, 33, 35, 36) immer noch zwischen 20 % und 40 %.

Neuere Untersuchungen über den mechanischen Ileus haben die Kenntnisse über die Pathophysiologie und das Krankheitsgeschehen erweitert. Die Anwendung der daraus gezogenen therapeutischen Folgerungen haben die Letalität beim mechanischen Ileus deutlich herabgesetzt (56). Das Gesagte gilt jedoch nicht für den Strangulationsileus. Bei gleicher Therapie liegt hier die Sterblichkeitsrate ungleich höher:

Diese Feststellung wirft die Frage nach spezifischen Letalfaktoren beim Strangulationsileus auf.

B. Pathophysiologie des Ileus

Die pathologische Physiologie des Ileus blieb trotz einer Überfülle von Einzelbeobachtungen (11, 26, 43, 75, 76) lange Zeit unklar. Man fragte nach dem sogenannten Ileustoxin und prägte das Wort vom Mysterium der Ileustodesursache.
Heute kennen wir die wichtigsten Störungen des Ileus besser.

1. Der mechanische Ileus

Jeder mechanische Stop führt zu einer Überfüllung des Darmrohres mit Flüssigkeit und Gasen. Dasselbe geschieht aber auch bei der Paralyse des Darmes bei Peritonitis. Der überdehnte Darm (5, 25, 32, 34, 45) wird ischämisch durch die Venenkompression. Dadurch sistiert sofort die Resorption (25, 34). Die Arterien bleiben aber länger offen. Die Flüssigkeitseinfuhr überwiegt die Flüssigkeitsausfuhr, d.h. die Sekretion überwiegt die Resorption. Durch Kapillarschädigung (58) kommt es außerdem zum Austritt einer eiweißreichen, plasmaähnlichen Flüssigkeit in die freie Bauchhöhle und in das Gewebe (25, 32, 68).

Darmwand und Mesenterium quellen auf.

Der Ileuskranke verliert durch Erbrechen (5, 25, 32, 34) und die Ansammlung von Flüssigkeit im Darmlumen Wasser und Elektrolyte, durch entzündliche Exsudation außerdem Plasma. Diese umfangreichen Flüssigkeits- und Elektrolytverluste führen zu einer Dehydration (5, 22, 32, 34) sowie zur Störung des Säure-Basengleichgewichts, zur metabolischen Alkalose.

Dadurch kommt es zur Bluteindickung und zur Reduktion des zirkulierenden Blutvolumens. Blutdruckabfall und Schock sind die Folge (5, 25, 32, 34, 41, 56, 58).

An diesem C i r c u l u s v i t i o s u s stirbt der unbehandelte Ileuskranke noch meist vor der Perforation seiner Darmschlingen.

2. Der Strangulationsileus

Grundsätzlich gelten die Erkenntnisse über den Krankheitsablauf des mechanischen Ileus auch für den Strangulationsileus (3, 20, 45, 50, 64, 67).

Wegen der oben erwähnten wesentlich schlechteren prognose beim Strangulationsileus wurde durch

tierexperimentelle Untersuchungen versucht, die Frage nach spezifischen Letalfaktoren zu klären.

NEMIR und DRABKIN stellten bei optimal gegen Schock und Elektrolytverlust behandelten Tieren fest, daß im Verlauf einer Strangulation die Wand der strangulierten Darmschlingen ca. 12 Stunden nach der Operation beim Hund ein bisher nicht näher identifiziertes Pigment gefunden. Dabei handelt es sich um ein Abbauprodukt des Hämoglobins. Dieses weist ein charakteristisches Absorptionsspektrum auf (44, 46). Das Spektrum dieses normalerweise nicht vorkommenden Pigmentes konnte im Verlaufe einer Strangulation erst im Darminhalt, später (nach ca. 24 - 36 Stunden) in der Peritonealflüssigkeit und kurz darauf im Blut nachgewiesen werden. Der Tod der Tiere trat kurz nach Auftreten des Pigmentes in der Bauchhöhle ein.

Darminhalt und Peritonealflüssigkeit, die dieses Absorptionsspektrum zeigten, erwiesen sich als stark toxisch. Bereits kleine Mengen, intraperitoneal injiziert, rufen den baldigen Tod von Versuchstieren hervor (8, 44, 45, 46).

Ungefähr zum Zeitpunkt des Auftretens des Pigmentes in der Bauchhöhle war auch die Darmwandschranke für die Bakterien durchbrochen. In der vorher sterilen Peritonealhöhle konnte qualitativ die gleiche Bakterienflora wie im Darminhalt festgestellt werden (9, 17, 44).

NEMIR et al. (51, 52, 53) gelang es, dieses pathologische Pigment in vitro zu reproduzieren: Nach Inkubation von Blut oder roten Blutkörperchen für eine Dauer von ca. 36 Stunden bei 37 ° C mit aktiviertem Pankreassaft entsteht eine äußerst toxische Substanz. Das Inkubat zeigt dabei ebenfalls das charakteristische Absorptionsspektrum des pathologischen Pigmentes. Auch hier überlebte kein Versuchstier eine intravenöse Injektion des Inkubates.

Es erscheint möglich, daß bei diesem fermentativen Abbau des Haemoglobins toxische Haemine entstehen, in Parallele etwa zum experimentellen Peptonschock.

Nach NEMIR besteht aber noch die Frage, ob das abnorme Pigment selbst toxisch wirkt oder nur bloßer Anzeiger einer unvollständigen Verdauung

von Blutprotein ist (49). Denn auch das Blutplasma, mit aktivierten Pankreassaft inkubiert, wies eine letale Wirkung auf.

COHN untersuchte eingehend die Rolle der Bakterientoxine als möglichen Letalfaktor beim Strangulationsileus.

Untersucher (7, 14, 17, 48, 63) wußten zu berichten, daß Tiere mit einem experimentellen Strangulationsileus durch eine antibiotische Behandlung länger überlebten als ohne Antibiotika.

Hunde überlebten beim experimentellen Strangulationsileus mit optimaler Therapie gegen Flüssigkeits- und Elektrolytverlust 24 - 36 Stunden (44). Bei zusätzlicher antibiotischer Behandlung erhielten nachstehende Autoren folgenden Überlebenszeiten beim Hund:

Autor	Überlebenszeiten in Stunden
BLAIN KENNEDY (6)	max. 100
BORNSIDE (9)	50 - 70
COHN GELB HAWTHORNE (15)	72

Tab.: 2: Überlebenszeiten von Hunden mit experimentellen Strangulationsileus und antibiotischer Behandlung.

COHN konnte nachweisen, daß das Alpha-Toxin des Cl. Welchii, eine Lecithinase, eine letale Wirkung hat (16). Andere Untersucher (21, 36, 47, 57, 60, 61) sind der Auffassung, daß die Exotoxine der Bakterien als Enzyme wirken und die Zerstörung der strangulierten Darmwand beschleunigen.

Es wurden Lecithinasen (21), Hyaluronidasen (61), Fibrinolysine (57), Collagenasen (60) mit dieser destruierenden Wirkung gefunden.

COHN und NEMIR (44, 47) konnten das Geschehen am histologischen Präparat nachweisen:
Die Darmschichten nichtantibiotisch behandelter Tiere waren ausgewalzt und zerstört. Bei den antibiotisch behandelten Tieren war deren Struktur gut erhalten und erkennbar. Das Gewebe war nur etwas gequollen.

NEMIR et al. (50, 52, 53, 71) sehen die Wirkung der Bakterien darin, daß diese das Blut haemolysieren und die Darmwand schädigen. Das pathologische Pigment konnte nur mit haemolysiertem Blut in vitro erzeugt werden. Wegen der beschleunigten Darmzerstörung durch die Bakterien gelangt auch das abnorme Pigment schneller in die Bauchhöhle.

Danach besteht eine enge Beziehung zwischen der Entstehung und Wirkung des pathologischen Pigmentes und den Bakterien.

3. Zusammenhang zwischen Pankreas und Ileus

Verschiedene Beobachtungen sprechen dafür, daß das Pankreas einen deutlichen Einfluß auf die Pathogenese des Ileus ausübt.

Seit MADELUNG (40) haben viele Forscher als Todesursache beim Darmverschluß eine Vergiftung angesehen. Dabei sollen toxische Substanzen durch einen abnormen Eiweisszerfall und -abbau im Darmlumen entstehen (23).

SCHÖNBAUER (66) vertrat die Meinung, daß trypsinähnliche Fermente Eiweiß aufspalten, dessen Spaltprodukte nach Resorption durch das Bauchfell zu einer Intoxikation führen. Er konnte Trypsin und Eiweißabbauprodukte im Bauchfellexsudat bei Tieren mit Darmverschluß nachweisen.

MULLEN (42) glaubte im Pankreassaft die Hauptquelle für die Entstehung toxischer Substanzen zu sehen. Besonders bei hohen Darmverschluß und der Strangu-

lation spiele die Intoxikation eine entscheidende Rolle; denn Ileushunde, bei denen der Pankreassaft in den unteren Dünndarm abgeleitet wurde, überlebten wesentlich länger als andere Ileushunde. Auch SAITO (62) und TAKATA (70) unterstützten diese Auffassung.

HÄBLER (24) gelang es durch Ableitung des Pankreassaftes nach außen Tiere mit völlig verschlossenem Darm am Leben zu erhalten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch LOZZI und VITALE (39).

SUGITO (69) unterband den Pankreasgang bei Ileushunden; sie überlebten länger als Tiere ohne Gangligatur.

BOTTIN (10) fand pathologische Veränderungen am Pankreas bei Ileustieren, die von PAGLIANI (55) bestätigt wurden. Man deutete die degenerativen Veränderungen, die auch an anderen Bauchorganen beobachtet wurden, als Folge einer Intoxikation.

II. Problemstellung

Der Strangulationsileus, der irreversible Schock und die akute haemorrhagische Pankreasnekrose haben möglicherweise eine gemeinsame pathogenetische Komponente:

Von NEMIR und DRABKIN ist 1949 im Bauchhöhlenexsudat von Tieren mit einem experimentellen Strangulationsileus ein hochtoxisches Häminpigment nachgewiesen worden.

Das Exsudat weist dieselben irreversiblen Änderungen der spektrophotometrischen Absorptionskurve auf wie das Inkubat von Blut und aktiviertem Pankreassaft im Verhältnis 1 : 2.

LILLEHEI (37, 38) beobachtete einen Anstieg des Plasmahaemoglobinspiegels und das Erscheinen eines normal nicht vorkommenden Haemoglobinabbauproduktes mit charakteristischem Absorptionsspektrum beim irreversiblem Schock.

ANDERSEN (1, 2) fand ein ähnliches abnormes Pigment in der Bauchhöhle von Tieren mit einer nekro-

tisierenden haemorrhagischen Pankreatitis.

Das Auffinden von Substanzen bei diesen Erkrankungen, die das gleiche spektrophotometrische Absorptionsspektrum aufweisen, deuten auf eine mögliche Gemeinsamkeit dieser drei Krankheitsbilder hin:

In jedem Falle können Pankreasfermente auf Blut einwirken: Bei der haemorrhagischen Pankreasnekrose im Pankreasparenchym selbst, beim irreversiblen Schock und beim Strangulationsileus im Darmlumen.

Lokale Ischämie der Darmwand und Nekrosen werden bei den zwei zuletzt genannten Erkrankungen regelmäßig gesehen.

Die Wirksamkeit von Proteinaseinhibitoren bei der haemorrhagischen Pankreasnekrose ist genau untersucht worden (13, 27, 28, 29, 31, 54). Dabei konnte festgestellt werden, daß die Letalität bei Tieren mit einer experimentellen Pankreasnekrose bei deren Anwendung sank.

Der enzymatische Blutabbau durch die Pankreasfermente bot die Grundlage für weitere Unter-

suchungen zur Pathogenese der akuten haemorrhagischen Pankreasnekrose:

HOFERICHTER (27, 39, 54) konnte dieses Häminpigment nicht nachweisen, wenn der aktivierte Pankreassaft vor der Inkubation mit dem Blut mit einem Proteinaseinaktivator (Trasylol) vorinkubiert wurde. Dieses Inkubat erwies sich auch als nicht toxisch.

Es kann festgestellt werden:
Die haemorrhagische Pankreasnekrose und der Strangulationsileus haben eine mögliche gemeinsame pathogenetische Komponente, das abnorme Haemoglobinabbauprodukt. Der Proteinaseinaktivator (Trasylol) wirkt lebensverlängernd bei der experimentellen Pankreasnekrose und verhindert das Entstehen dieses Pigmentes im Blut-Pankreassaft-Inkubat.

Daraus ergibt sich unsere Problemstellung:
Welchen Einfluß haben die exokrinen Pankreasfermente auf den Krankheitsablauf des Strangulationsileus und wie hängt er von der Anwendung eines Pankreassaftinaktivators ab?.

Dazu hat bereits HOFERICHTER (30) Vorversuche an Hunden unternommen:

Auf zwei verschiedene Arten kann die Wirkung der exokrinen Pankreasfermente auf das Blut im Darmlumen strangulierter Tiere aufgehoben oder eingeschränkt werden:

1. Durch eine vorherige Ligatur der Pankreasausführungsgänge. Dadurch befindet sich zum Zeitpunkt der Strangulation kein Pankreassaft im Darmlumen.
2. Durch Hemmung der proteolytischen Wirkung der Pankreasfermente mit Trasylol.

Im Kontrollversuch an zwei Tieren zeigte sich, daß nach 30 - 40 Stunden der Tod nach Strangulation einer Ileumschlinge eintrat.

Bei weiteren zwei Tieren wurde eine Pankreasgangligatur vorgenommen. Nachdem sich die Tiere von der Operation erholt hatten, wurden sie nach einigen Wochen relaparotomiert und eine untere Dünndarmschlinge stranguliert. Nach 50stündigem Überleben wurde erneut laparotomiert und die strangulierte Darmschlinge resesiert. Die Hunde verstarben auch später nicht.

Bei zwei Tieren wurde ein operativer Strangulationsileus bei gleichzeitiger Trasylolmedikation gesetzt. Sie wurden ebenfalls nach 50 Stunden relaparotomiert. Nach der Resektion der strangulierten Darmschlinge überlebten beide Hunde.

Umfangreiche Versuchsreihen unter obigem Gesichtspunkte sind aber an Großtieren bislang nicht durchführbar.

Es wurde daher in dieser Arbeit der Einfluß von einem Proteinaseinhibitor auf das Krankheitsgeschehen beim Strangulationsileus der Ratte im Großserienversuch überprüft.

III. Experimentelle Untersuchungen

A. Methodik

Die Untersuchungen wurden in der Abteilung für experimentelle Chirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg durchgeführt:

Als Versuchstiere dienten uns Zuchtratten. Es wurden ausschließlich weibliche Wistar-Ratten verwandt. Das Gewicht der Versuchstiere betrug zwischen 140 und 200 g, das Alter etwa drei Wochen.

Für unsere Untersuchungen schienen uns die Wistar-Ratten besonders geeignet: Sie sind billige und widerstandsfähige Kleintiere.

Es standen uns insgesamt 102 Tiere zur Verfügung. Die Tiere wurden in zwei Gruppen eingeteilt:

1. In eine Kontrolltiergruppe von 45 Tieren,
2. in eine Testtiergruppe von insgesamt 57 Tieren.

An allen Tieren beider Gruppen wurde dieselbe Operation durchgeführt; Strangulation einer Dünn-

darmschlinge. Im Anschluß an die Operation wurden die Tiere der Testgruppe zusätzlich mit einem Proteinaseinaktivator (Trasylol) behandelt. Die Dauer vom Zeitpunkt der Operation bis zum Ableben der Tiere wurde exakt bestimmt. Jede Gruppe für sich wurde statistisch ausgewertet. Ein Vergleich der errechneten Mittelwerte der Überlebenszeiten zwischen beiden Gruppen gibt Aufschluß über die Differenz und damit über den Erfolg der Behandlung eines Strangulationsileus mit einem Proteinaseinaktivator.

B. Durchführung der Untersuchungen

Nach Anlieferung der Versuchstiere von der Tierzuchtanstalt wurden die Tiere mindestens eine Woche lang an die neue Umgebung gewöhnt. Erst dann wurden sie zur Operation herangezogen.

Die Ratten waren zu Beginn der Operation nüchtern. Als Narkosemittel dienten uns Äther und ein Barbiturat (Nembutal). Die Ratte wurde aus ihrem Käfig in einen mit Ätherdampf gefüllten Behälter überführt. Der Behälter war mit einem Deckel verschließbar. Hier verblieb das Tier unter ständiger Beobachtung nur für eine kurze Zeit, bis es die Anfangsstadien der Narkose erreichte.

Sodann wurde es aus dem Eimer entfernt und erhielt eine Injektion von 0,08 Nembutal in den linken Unterbauch intraperitoneal. Dabei wurde das Tier am Schwanz gehalten, so daß die Därme ihre Schwerkraft nach cranialwärts drückten. Somit konnte eine Verletzung der Eingeweide durch die Injektionsnadel vermieden werden. Wegen des relativ großen Coecum der Ratte auf der rechten Unterbauchseite, benutzten wir als Injektionsstelle den linken Unterbauch. Nach ca. fünf Minuten trat eine der Operation entsprechende Tiefe der Narkose ein.

Auf dem Operationstisch brachten wir das Tier in Rückenlage und fixierten die Extremitäten mit Bändern an den Operationstisch. Das Bauchhaar wurde mit einem handelsüblichen Haarentferner entfernt. Die Operation fand unter völlig aseptischen Bedingungen statt. Alle Instrumente, Nähte, Abdecktücher und Handschuhe waren steril.

Durch einen Medianschnitt wurde die Bauchhaut durchtrennt und nach Durchschneiden der Muskel-, Fascien- und Peritonealschicht die Bauchhöhle eröffnet. Dann suchten wir das Coecum auf und legten uns von hieraus eine ca. 25 cm lange,

unmittelbar an das Coecum anschließende Ileumschlinge zur Unterbindung und damit zur Strangulation zurecht. Die Länge der Darmschlinge wurde geschätzt.

Die Darmschlinge mit dem entsprechenden Gefäßbündel unterbanden wir sanft mit einem Zwirn Nr.12. Dadurch waren der zu- und abführende Darm sowie der venöse Abfluß der Schlinge unterbunden, nicht aber der arterielle Zufluß.

Anschließend reponierten wir die strangulierte Dünndarmschlinge und das Coecum in die Bauchhöhle und vernähten Peritoneum, Fascie und Muskulatur mit einer fortlaufenden Naht. Die Bauchhaut wurde mit Catgut-Einzelnähten verschlossen. Als Nahtmaterial benutzten wir Catgut Nr. 2.

Mit einem sterilen Flüßigkeitsverband deckten wir die Wunde nach außen ab.

Die Operationsdauer betrug ca. 15 Minuten. Die Tiere erhielten keine Nachbehandlung und blieben nüchtern bis zu ihrem Tode.

Die Tiere der Testgruppe erhielten 500 E. Trasylol intraperitoneal injiziert. 200 E. Trasylol er-

hielten die Testratten unmittelbar nach der Operation, den Rest im Abstand von fünf Stunden zu je 100 E.

Jede verstorbene Ratte wurde seziert. Die strangulierte Darmschlinge wurde freipräpariert, das Darmrohr von seinem Mesenterialansatz abgeschnitten und seine Länge gemessen.

C. Ergebnisse der Untersuchungen

1. Sektionsbefund

Die Mehrzahl der sezierten Tiere zeigt das Bild einer Strangulation (siehe Abb. 1).

Abb. 1: Sektionsbefund: Eingeweide mit strangulierter Darmschlinge bei eröffneter Bauchhöhle sichtbar.

Die Bauchhöhle ist mit einem voluminösen, nicht viskösen, blau-roten Exsudat angefüllt. Die Darmwand der strangulierten Darmschlinge wies eine hämorrhagische Infarzierung auf. Der Darm selbst war mit einer schwarz-violetten, vikösen Flüßigkeit prall gefüllt. Die Mesenterialgefäße, die zu dem gestauten Darmrohr führten, waren stark angeschwollen und hoben sich von der Umgebung durch ihre blau-schwarze Farbe ab. Proximal und distal von der strangulierten Darmschlinge war der Darm unauffällig.

Bei einigen Tieren konnte keine Strangulation bei der Sektion festgestellt werden (siehe Abb. 2).

Die Peritonealhöhle war mit einer rötlich-gelben, serösen Flüßigkeit angefüllt. Das experimentell unterbundene Darmstück zeigte eine grau-weißliche Farbe; das Gewebe der Darmwand war spröde und leicht zerreißlich. Die Mesenterialgefäße waren nicht auffällig verändert; die Venen nicht gestaut. Die nicht-unterbundenen Darmabschnitte erschienen zumeist normal, waren aber auch gebläht durch Flüssigkeit und Gase.

Abb. 2: Sektionsbefund: Der Darm weist keine Strangulation auf; der Darm proximal von der Unterbindungsstelle ist gebläht.

2. Ergebnisse der Kontrolltiere

Von den insgesamt 45 Tieren der Kontrollgruppe verstarben fünf Tiere bei oder während der Narkose. Sechs Tiere konnten nicht verwertet werden (siehe Operationsergebnisse). Bei der Sek-

tion wiesen 24 Tiere einen Strangulationsileus auf, zehn Ratten waren nicht stranguliert.

Die kürzeste Überlebensdauer dieser Tiergruppe betrug zwei Stunden, die längste 30 Stunden. Das errechnete arithmetische Mittel aus den Überlebenszeiten aller Kontrolltiere betrug 10,08 Stunden.

Alle Tiere, die bei der Sektion einen Strangulationsileus aufwiesen, verstarben innerhalb von zwei bis 24 Stunden. Als mittlere Überlebenszeit konnte 7,92 Stunden errechnet werden.

Bei den nichstrangulierten Tieren der Kontrollgruppe betrug die kürzeste Überlebenszeit acht Stunden, die längste 30 Stunden. Als mittlere Überlebensdauer ergab sich 15,3 Stunden (siehe Tab. 3).

Sektionsbefund	Strangulation	keine Strangulation
Kürzeste Überlebenszeit	2 Stunden	8 Stunden
Längste	24 Stunden	30 Stunden
Mittlere	7,92 Stunden	15,3 Stunden
Anzahl der Tiere	24	10

Tab. 3: Gefundene Extrem- und Mittelwerte der Überlebenszeiten bei den Kontrolltieren.

Die Letalität ist bei den strangulierten Tieren bereits in den ersten Stunden nach der Operation sehr hoch. Die meisten Ratten verstarben innerhalb der 1. und der 15. Stunde post operationem (23 Tiere). Neun Tiere verstarben noch vor der 5. Stunde (siehe Abb. 3). Von den insgesamt zehn Tieren der Kontrollgruppe ohne Strangulation verstarben sechs Tiere zwischen der 5. und 15. Stunde, zwei Tiere zwischen der 20. und 25. Stunde, je ein Tier zur 20. und 30. Stunde (siehe Abb. 3).

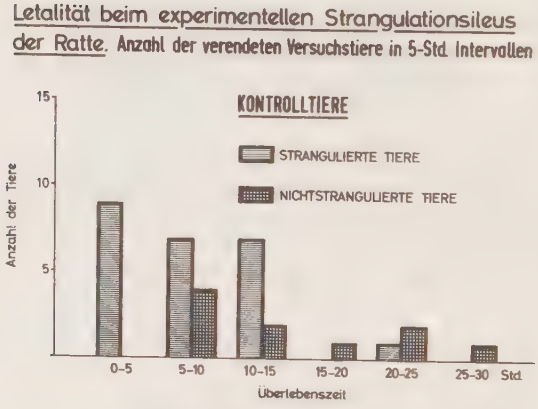

Abb. 3: Letalität beim experimentellen Strangulationsileus der Ratte. Anzahl der verendeten Tiere im Fünf-Stunden-Intervall.

Bis zur 15. Stunde verstarben 95,9 % aller strangulierten Kontrolltiere. Fünf Stunden post operationem waren bereits 37,5 % der Tiere tot.

60 % der nichtstrangulierten Ratten dieser Gruppe verstarben zwischen der 5. und 15. Stunde (siehe Abb. 4 Tab. 4).

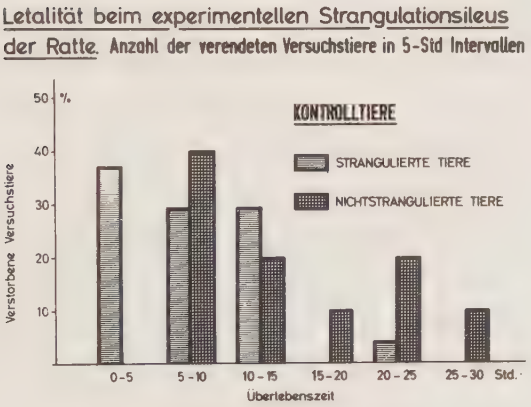

Abb. 4: Anzahl der verendeten Kontrolltiere in Fünf-Stunden-Intervallen. Die absoluten Werte sind auf 100 % bezogen.

Nach	5	Std.	verst.	37,5 %	d.str.	0 %	d.nichtstr.T.	
"	10	"	"	66,7 %	"	40 %	"	"
"	15	"	"	95,9 %	"	60 %	"	"
"	20	"	"	95,9 %	"	70 %	"	"
"	25	"	"	100,0 %	"	90 %	"	"
"	30	"	"	---	"	100 %	"	"

Tab. 4: Prozentuale Zunahme der Sterblichkeit mit der Zeit bei den Tieren der Kontrollgruppe mit und ohne Strangulationsileus.

3. Ergebnisse der Testtiergruppe

Von insgesamt 57 Tieren der Testgruppe verstarben fünf Tiere bei oder während der Narkose. Fünf Versuchstiere konnten nicht verwertet werden (siehe Operationsergebnisse). Insgesamt 47 Ratten sind nach der Operation mit einem Proteinaseinhibitor (Trasylol) behandelt worden; sie waren die Tiere der Testgruppe. Davon wiesen bei der Sektion 30 Tiere einen Strangulationsileus auf, 17 Ratten hatten keine strangulierte Darmschlinge.

Die kürzeste Überlebensdauer aller operierten Tiere der Testgruppe betrug 2,5 Stunden, die längste 40 Stunden. Aus der Summe aller Überlebenszeiten der 47 Tiere ließ sich ein arithmetisches Mittel von 14,91 Stunden errechnen.

Alle Tiere mit einem Strangulationsileus verstarben innerhalb von 2,5 und 27 Stunden. Die mittlere Überlebenszeit betrug 12,5 Stunden.

Als kürzeste Überlebensdauer bei den Ratten ohne Strangulationsileus dieser Gruppe wurde acht Stunden gemessen, als längste 40 Stunden. 19,15 Stunden wurden als mittlere Uberlebensdauer errechnet (siehe Tab. 5).

Sektionsbefund	Strang.	Keine Strang.
Kürzeste Überlebensd.	2,5 Std.	8 Std.
Längste "	27,0 "	40,0 "
Mittlere "	12,5 "	19,15 "
Anzahl d. Tiere	30	17

Tab. 5: Extrem- und Mittelwerte der Überlebenszeiten bei der Testtiergruppe.

Die meisten Ratten mit einem Strangulationsileus verstarben in den ersten 20 Stunden post operationem. Von den 30 strangulierten Tieren verstarben allein in diesem Zeitraum 25 Ratten. Bis zur 10. Stunde waren schon 15 Tiere verstorben. Von der 20. Stunde ab verstarben bis zur 25. Stunde noch drei Tiere, bis zur 30. Stunde noch zwei weitere Ratten (siehe Abb. 5).

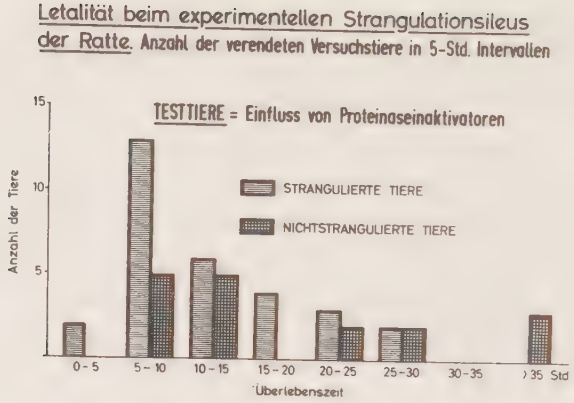

Abb. 5: Letalität beim experimentellen Strangulationsileus der Ratte (Testtiere). Anzahl der verendeten Versuchstiere in Fünf-Stunden-Intervallen.

Bei den nichtstrangulierten Ratten verstarben die meisten zwischen der 5. und 15. Stunde (zehn Tiere) und jenseits der 35. Stunde (drei Tiere).

Werden die absoluten Werte auf 100 % bezogen, so ergeben sich folgende Verhältnisse (siehe Abb. 6 und Tab. 6)

83,3 % aller Testtiere mit einem Strangulationsileus verstarben bis zur 20. postoperativen Stunde.

Das Maximum der Letalitätsrate liegt mit 43,3 % im Intervall zwischen der 5. und 10. Stunde. Von der 20. Stunde ab verstarben bis zur 25. Stunde 10 %, die restlichen 6,7 % bis zur 30. Stunde.

58,8 % aller Ratten der Testgruppe mit einem mechanischen Ileus, starben innerhalb der 5. und 15. postoperativen Stunde, jenseits der 35. Stunde kamen 17,6 % ad exitum.

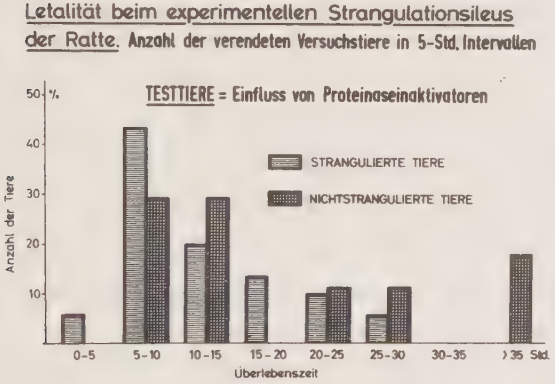

Abb. 6: Anzahl der verendeten Versuchstiere in Fünf-Stunden-Intervallen (Testtiere). Die absoluten Werte sind auf 100 % bezogen.

Nach	5 Std. verst.	6,6 % d. strang.	0 % d. nichtstr. T.
"	10 " "	49,9 % "	29,4 % " "
"	15 " "	69,9 % "	58,8 % " "
"	20 " "	83,3 % "	58,8 % " "
"	25 " "	93,3 % "	70,6 % " "
"	30 " "	100,0 % "	82,3 % " "
Über	35 " "	---	100,0 % " "

Tab. 6: Prozentuale Zunahme der Sterblichkeit mit der Zeit bei den Tieren der Testgruppe mit und ohne Strangulationsileus.

IV. Diskussion der Versuchsergebnisse

A. Narkose- und Operationsergebnisse

Nicht alle verfügbaren 102 Ratten konnten für unsere Untersuchungen verwendet werden.

Die Narkose beim Kleintier stellt ein Problem dar. Bei zu langem Verbleiben des Tieres in dem Behälter mit dem Ätherdampf trat sehr häufig der sofortige Narkosetod ein. Von der Gesamtzahl aller Tiere verstarben 10 während der Narkose infolge Uberdosierung, das sind nahezu 10 %.

Bei der lebenden narkotisierten Ratte hängt die Länge der strangulierten Darmschlinge von dem jeweiligen Kontraktions- und Füllungszustand ab. Bei der Sektion streuten daher die Werte der gemessenen, nun nicht mehr tonisierten Darmabschnitte.

In Vorversuchen hatten wir festgestellt, daß die Lebensdauer entscheidend von der Länge der strangulierten Darmschlinge abhängt. Wir haben deshalb nur Tiere in unsere Wertung aufgenommen, die bei der Sektion eine strangulierte Darmlänge von 30,0 bis 40,0 cm aufwiesen.

11 Tiere (sechs Kontroll- und fünf Testtiere) Konnten deshalb nicht verwertet werden. Die unterbundenen Darmlängen stellten sich bei der Sektion als zu kurz oder zu lang heraus.

Von den verwertbaren 81 Tieren zeigten 27 Tiere bei der Sektion nicht das Bild einer Strangulation. Es war zu keiner Strangulation gekommen, weil bei der Unterbindung der Darmschlinge zu fest zugezogen worden war. Oft war auch an der Stelle der Unterbindung eine entzündliche Schwellung aufgetreten. Dadurch war auch der arterielle Zufluß zu der strangulierten Darmschlinge abgeschnürt worden.

B. Gegenüberstellung der Ergebnisse der Kontroll- und Testtiergruppe

1. Wertung aller Tiere

Beim Vergleich der Untersuchungsergebnisse der Kontroll- und Testtiergruppe kann ein deutlicher Unterschied zwischen den Überlebenszeiten festgestellt werden.

Die mittlere Uberlebenszeit aller Tiere der Kontrollgruppe beträgt 10,08 Stunden, die der Test-

gruppe 14,91 Stunden. Die Differenz beträgt demnach 4,83 Stunden. Entspricht die mittlere Überlebenszeit der Kontrollgruppe 100 %, dann beträgt die Lebensverlängerung der Testtiergruppe 47 % gegenüber der Kontrolltiergruppe (siehe Tab. 7).

	str. T.	nichtstr. T	alle T.
m.Überlebensz.d. Kontrollgr.	7,92 Std.	15,3 Std.	10,08 Std.
m.Überlebensz.d. Testgr.	12,5 "	19,15 "	14,91 "
Differenz	4,58 "	3,85 "	4,83 "
mittl.Lebensverl.	58 %	25 %	47 %

Tab. 7: Vergleich der Ergebnisse zwischen der Kontroll- und Testtiergruppe.

Diese erhebliche Differenz zwischen den Ergebnissen der Kontroll- und Testtiergruppe war nach unseren Überlegungen zu erwarten.

Der Einfluß des Pankreas auf die Pathogenese des Ileus konnte nachgewiesen werden (24, 39, 42, 62, 70). Es hatte sich gezeigt, daß sich eine Unterbindung des Pankreasganges oder Ableitung des Pankreassekretes nach außen günstig auf die Prognose des experimentellen Ileus auswirkt.

Wie unsere Untersuchungen ergaben, wirkt auch im gleichen Sinne die Gabe von Proteinaseinaktivatoren. Dieses Ergebnis läßt jedoch keinen Schluß auf die Art der Wirkung von Proteinaseinaktivatoren zu.

Bei den Kontrolltieren wiesen 71 %, bei den Testtieren 64 % einen Strangulationsileus auf.

Es ist fraglich, ob die günstige Prognose durch die Proteinaseinaktivatoren auf die Beeinflußung der exokrinen Pankreasfunktion im Sinne einer Hemmung von spezifischen Letalfaktoren beim Strangulationsileus beruht oder ob ganz allgemein die Proteinaseinaktivatoren günstig auf die Prognose des Ileus wirken?

Aufschluß hierüber kann ein Vergleich der Ergebnisse der Kontroll- und Testtiergruppe getrennt nach Tieren mit und ohne Strangulationsileus bringen.

2. Wertung der Tiere mit Strangulationsileus

Bei den Tieren der Kontrollgruppe mit einem experimentellen Strangulationsileus wird eine mittlere Überlebensdauer von 7,92 Stunden gemessen, bei denen der Testgruppe 12,5 Stunden. Daraus ergibt sich eine Differenz von 4,58 Stunden.
Die mittlere Lebensverlängerung der entsprechenden Testtiere beträgt gegenüber denen der Kontrolltiergruppe 58 % (siehe Tab. 7).

Die mit einem Proteinaseinhibitor behandelten Tiere leben wesentlich länger als die nichtbehandelten Vergleichstiere (siehe Abb. 7).

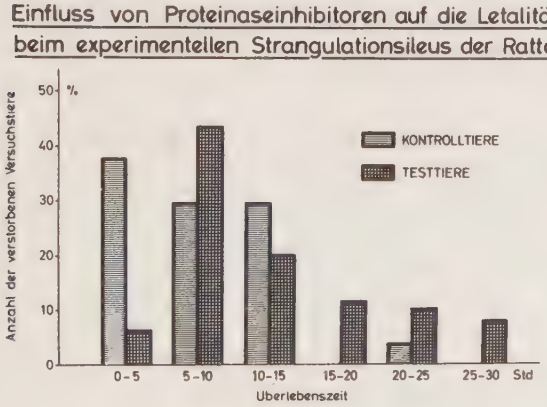

Abb. 7: Einfluß von Proteinaseinhibitoren auf die Letalität beim experimentellen Strangulationsileus der Ratte (Vergleich mit nichtbehandelten Kontroll-Tieren.

Fünf Stunden post operationem sind erst 6,6 % der Testtiere, aber bereits 37,5 % der Kontrolltiere verstorben. Von der 5. bis 15. Stunde ist die Absterberate bei beiden Gruppen ungefähr gleich hoch: bei der Testgruppe 63,3 %, bei der Kontrollgruppe 58,4 %. Nach der 15. postoperativen Stunde versterben bei der Testgruppe noch 30,1 % bei der Kontrollgruppe nur mehr 4,1 %. 6,7 % der Versuchstiere versterben noch nach der 25. Stunde, während diesen Zeitpunkt keines der Vergleichstiere überlebt.

10 Stunden post operationem sind bei den Testtieren 49,9 %, bei den Kontrolltieren 66,7 % verstorben. Nach der 15. Stunde sind 69,9% der Testtiere und 95,9 % der Kontrolltiere tot. Bei der Kontrollgruppe überlebt kein Tier die 25. Stunde, bei der Testgruppe die 30. Stunde (siehe Tab. 8).

Zeit	Testgruppe	Kontrollgruppe
Nach 5 Std. verst.	6,6 %	37,5 %
" 10 " "	49,9 %	66,7 %
" 15 " "	69,9 %	95,9 %
" 20 " "	83,3 %	95,9 %
" 25 " "	93,3 %	100,0 %
" 30 " "	100,0 %	---

Tab. 8: Vergleich der prozentualen Zunahme der Sterblichkeit mit der Zeit zwischen beiden Gruppen.

Zu jedem postoperativen Zeitpunkt überleben vergleichsweise prozentual mehr Test- als Kontroll-Tiere.

Drei Stunden post operationem leben bei der Testgruppe noch 96,7 %, bei der Kontrollgruppe nur noch 75 %. Nach der 5. Stunde leben bei der ersteren noch 93,3 %, bei letzteren 62,5 %. Nach der 8. Stunde ist das Verhältnis 63,3 % zu 37,5 %. 13,5 Stunden nach der Operation leben noch 33,3 % der Testtiere, aber nur noch 8,3 % der Kontrolltiere. 20 % der ersteren leben nach der 18. Stunde, 4,1 % der letzteren. Nach 24 Stunden halten sich noch 10 % der Testtiere am Leben; zu diesem Zeitpunkt sind alle Kontrolltiere tot (siehe Tab. 9).

Std.n.d.Op.	Testgruppe		Kontrollgruppe	
	verst.Tiere	Überl.-%	verst.Tiere	Überl.-%
0	0	100	0	100
1	0	100	0	100
2	0	100	3	87,5
2,5	1	96,7	4	83,3
3	1	96,7	6	75
4	2	93,3	7	70,8
5	2	93,3	9	62,5
5,5	3	90	9	62,5
6	5	83,3	12	50
6,5	8	73,3	12	50

7	9	70	12	50
7,5	10	66,67	12	50
8	11	63,33	15	37,5
8,5	13	56,66	15	37,5
9	13	56,66	15	37,5
10	15	50	16	33,28
10,5	15	50	17	29,1
11	15	50	19	20,8
11,5	17	43,3	19	20,8
12	17	43,3	20	16,6
12,5	17	43,3	21	12,5
13	20	33,3	21	12,5
13,5	20	33,3	22	8,3
15	21	30	23	4,2
17,5	22	26,7	23	4,2
18	24	20	23	4,2
19	25	16,7	23	4,2
21	26	13,3	23	4,2
24	27	10	24	0
25	28	6,7		
26	29	3,33		
27	30	0		

Tab. 9: Abnahme der überlebenden Tiere in Prozent mit der Zeit (Vergleiche zwischen der Test- und Kontrollgruppe).

Die verschieden langen Überlebenszeiten bei den Test- und Kontrolltiergruppen werden bei Gegenüberstellung der zeitlichen Verteilung der Sterblichkeit deutlich (siehe Abb. 8).

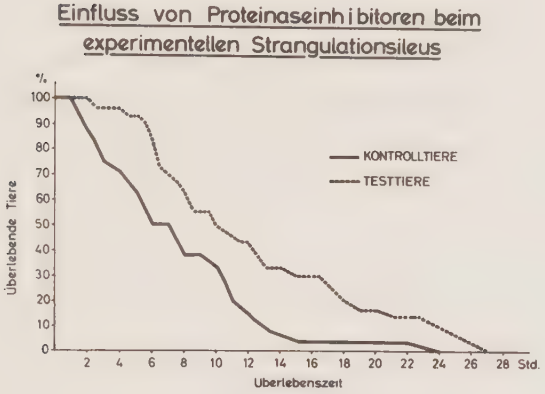

Abb. 8: Absterbekurven der Test- und Kontrollgruppe. (Die Absterbekurven (Summenkurven) ergeben sich als graphische Darstellung der Tabelle 9. Sie geben die prozentualen Werte der überlebenden Tiere zu jedem Zeitpunkt an. Sie Steilheit der Kurve ist ein Maß für die Größe der Sterblichkeit.)

Die Testtiere überleben deutlich länger:
Die größte Sterblichkeit (= größte Steilheit der Kurve) bei den Kontrolltieren ist zwischen der 2. und 10. postoperativen Stunde zu finden, während bei den Testtieren sie zwischen der 6. und 16. Stunde liegt.

Aus den deutlich verlängerten Überlebenszeiten der mit einem Proteinaseinaktivator behandelten Tiere ist zu ersehen, daß die exokrine Pankreassekretion einen erheblichen Einfluß auf das Krankheitsgeschehen beim Strangulationsileus der Ratte hat.

Unsere Versuche zeigen, daß diese behandelten Tiere im Vergleich mit Kontrolltieren prozentual wesentlich länger überleben als entsprechende Tiere mit einem mechanischen Ileus (siehe Tab.7).

Daraus geht hervor, daß die exokrine Pankreassekretion für die Pathogenese und Prognose des Strangulationsileus eine erheblich größere Rolle spielt als beim mechanischen Ileus.

Nach unseren Überlegungen sind für die Pathogenese des Strangulationsileus neben dem allgemeinen Schockgeschehen wahrscheinlich auch spezifische Letalfaktoren verantwortlich.

Wenn also Proteinaseinaktivatoren auf die Prognose des Strangulationsileus günstiger wirken als beim mechanischen Ileus, dann unterstützen unsere Versuchsergebnisse die Annahme, daß die Produkte des fermentativen Blutabbaues als spezifische Letalfaktoren beim Strangulationsileus eine entscheidende Rolle spielen.

3. Wertung der Tiere ohne Strangulationsileus

Bei den Tieren der Kontrollgruppe mit einem mechanischen Ileus wird eine mittlere Überlebenszeit von 15,3 Stunden errechnet. Bei den entsprechenden Tieren der Testgruppe kann ein Wert von 19,15 ermittelt werden. Die Differenz beträgt hier 3,85 Stunden. Aus diesen Zahlen errechnet sich eine Lebensverlängerung von 25 % (siehe Tabelle 7).

Der Einfluß eines Proteinaseinhibitors beim mechanischen Ileus ist hierbei nicht in dem Maße zu erkennen, wie bei dem Strangulationsileus. Die Überlebenszeiten der nichtstrangulierten Testtiere waren nur geringfügig gegenüber denen der Kontrolltiere verlängert.

Kein Tier verstirbt vor der 5. postoperativen Stunde. Nach der 15. Stunde sind bei den Testtieren (58,8 %) ungefähr dieselbe Anzahl wie bei den Kontrolltieren (60 %) verstorben. Von diesem Zeitpunkt bis zur 25. Stunde versterben 12 % der Versuchstiere und 30 % der Vergleichstiere. Nach der 30. postoperativen Stunde leben keine Kontrolltiere mehr, aber noch 17,7 % der Testtiere. 35 Stunden post operationem sind alle Tiere tot (siehe Abb. 9 und Tab. 10).

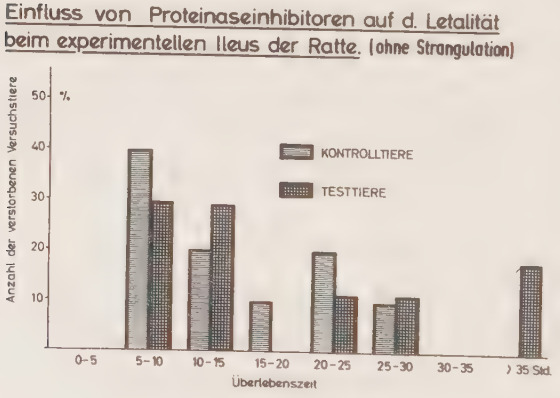

Abb. 9: Einfluß von Proteinaseinhibitoren auf die Letalität beim experimentellen Ileus der Ratte (ohne Strangulation). Vergleich zwischen Test- und Kontrolltieren.

Zeit	Testgruppe	Kontrollgruppe
Nach 5 Std. verst.	0 %	0 %
" 10 " "	29,4 %	40 %
" 15 " "	58,8 %	60 %
" 20 " "	58,8 %	70 %
" 25 " "	70,6 %	90 %
" 30 " "	82,3 %	100 %
" 35 " "	100,0 %	'''

Tab. 10: Vergleich der prozentualen Zunahme der Sterblichkeit mit der Zeit zwischen der Test- und Kontrolltiergruppe.

Bei den Tieren ohne Strangulationsileus ist eine vergleichsweise viel geringere Verlängerung der Überlebenszeiten der Testtiere gegenüber den Kontrolltieren zu beobachten (nur 25 %).

Bei diesen Tieren kommt kein oder nur sehr wenig Blut im Darmlumen mit Pankreassaft in Kontakt. Nach unseren Uberlegungen wäre demnach keine deutliche Differenz zwischen den mittleren Überlebenszeiten der Tiere mit mechanischem Ileus beider Gruppen im Sinne einer Verhinderung der Bildung von spezifischen Letalfaktoren zu erwarten.

Von anderen Untersuchern ist auf den Einfluß des Pankreas auf den mechanischen Ileus hingewiesen worden. Die Ableitung des Pankreassekretes vom Darmlumen wirkt, so konnte gezeigt werden (24, 39, 42, 62, 70), günstig auf die Prognose des Ileus. Auch erklärt die klinische Erfahrung, daß die Prognose umso ungünstiger ist, je höher der Darmverschluß sitzt.

Wir konnten durch unsere Untersuchungen zeigen, daß im gleichen Sinne auch die Gabe von Proteinaseinaktivatoren wirkt.

Die Art der Wirkung von Proteinaseinaktivatoren auf den mechanischen Ileus ist dabei noch ungeklärt. Ob die Beeinflussung der exokrinen Pankreasfunktion als Erklärung ausreicht, ist unsicher, da der verwandte Proteinaseinaktivator auch kallikreinhemmende Substanzen enthält. Dieser wirkt deshalb auch dem allgemeinen Schock entgegen und verzögert dadurch möglicherweise das Absterben der Tiere.

Soweit überhaupt die kleine Zahl der Tiere mit einem mechanischen Ileus statistisch verwertbar ist, ist dies als Grund für die geringe Lebensver-

längerung der Testtiere gegenüber den Kontrolltieren anzusehen.

C. Kritik an den Untersuchungen

Die Ratte als Nager hat eine andersartige Pankreasfunktion als der Mensch. Es ist daher fraglich, ob die Versuchsergebnisse auch auf das Großtier und dem Menschen übertragbar sind.

Wir haben den Darminhalt und das Bauchhöhlenexsudat spektrophotometrisch nicht auf das toxisch wirkende Hämoglobinabbauprodukt untersucht. Die Entwicklungszeit dieses Pigmentes beträgt beim Hunde mindestens 12 Stunden. Die mittleren Überlebenszeiten bei den strangulierten Ratten betrugen nur 8 bzw. 12,5 Stunden. Es ist daher fraglich, ob sich bei der Ratte innerhalb dieser Zeit das pathologische Pigment entwickelt hat und zur Wirkung gekommen ist.

Der verwandte Proteinaseinaktivator Trasylol hemmt ebenso auch die Bildung von Kallikrein. Das Medikament wirkt damit dem Schockgeschehen entgegen. Der irreversible Schock ist auch letztlich die Todesursache beim Strangulationsileus.

V. Zusammenfassung

Die durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß Proteinaseinaktivatoren (Trasylol) einen erheblichen Einfluß auf das Krankheitsgeschehen beim Strangulationsileus der Ratte haben:
Die nichtbehandelten strangulierten Tiere (Kontrolltiere) überlebten einen experimentellen Strangulationsileus im Mittel 7,92 Stunden.

Die behandelten Tiere (Testtiere) hatten eine mittlere Überlebenszeit von 12,5 Stunden. Damit lebten sie um 58 % länger als die Kontrolltiere.

Diese Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen unterstützen damit die Vermutung, daß die Produkte des fermentativen Blutabbaues durch die proteolytischen Pankreasfermente beim Strangulationsileus einen spezifischen Letalfaktor darstellen können. Dabei beruht der Wirkungsmechanismus der Proteinaseinaktivatoren wahrscheinlich auf eine Verhinderung oder Verzögerung der enzymatischen Blutverdauung.

Auch beim mechanischen Ileus ist ein günstiger Einfluß von Proteinaseinaktivatoren auf das Krank-

heitsgeschehen, wenn auch nicht in demselben Maße wie bei dem Strangulationsileus deutlich. Es ist nicht geklärt, ob die Ursache hierfür in der Beeinflußung des exokrinen Pankreasproduktes oder in der Hemmung des Kallikreins liegt.

Literaturverzeichnis

1. Anderson, M.C.: Venous stasis in the transition of edematous pankreatitis to necrosis. JAMA 183: 534 - 537 (1963).
2. Anderson, M.C.: Pankreatic hemorrhage. Arch.Surg. 83: 467 - 474 (61).
3. Aird, J.: Experiments in intestinal obstruction; role played by diminution of effective circulating blood volume in acute intestinal obstruction. Edinburgh Med.J. 44, 28 (1937).
4. Becker, W.F., Davis jr, Ch.E., Lehmann, E.P.: Intestinal obstruction. Ann.Surg. 131, 385 (1950).
5. Berry, E.L.: Obstruction of the small and large intestine. Pathophysiology and treatment. Surg.Clin.N.Amer. 39, 1267 (1959).
6. Blain, A. and Kennedy, J.D.: Effect of penicillin in experimental intestinal obstruction. Bull. John Hopkins Hosp. 79, 1 (1946).
7. Bornett, W. and Stanley, T.V.: Treatment of experimental strangulation obstruction. Arch.Surg. 77, 196 - 200 (1958).
8. Bornside, G.H.: The toxity of peritoneal fluid in strangulation obstruction. Surg. 49, 606-610 (1961).
9. Bornside, G.H. and Cohn jr,I.: Bacteriology, spektrophotometry and toxity in strangulation intestinal obstruction. J.Amer.Med.Ass. 179, 526 - 528 (1962).
10. Bottin, J.: Essai d'etude cretique de l'obstruction intestinale. Rev.de Chir. 51: 5 - 31 (1932) Ref.Zorg.Chir. 59: 410 (1932).
11. Braun, W. u. Wortmann,W.: Der Darmverschluß und die sonstigen Wegstörungen des Darmes. Berlin 1924, J.Springer.

12. Calihan, R.J., Kennedy,J.D. and Blain, A.: Intestinal obstruction; study of 204 acute cases with reference to possible efficiancy of anti-bacterial therapy. Bull.J.Hopkins Hosp. 79, 21 - 33 (1946).
13. Cannon, R.H. and Turner, M.D.: Effectiveness of proteinaseinhibitor in necrotising pankreatitis. Surg.Forum 12:367 (1961).
14. Castello, L. e Boine,L.: Occlusione intestinale Ann.ital.Chir. 28, 3 - 8 (1951).
15. Cohn,J. and Hawthorne, H.R.: Strangulation obstruction. The effect of pre- and postoperative antibacterial agents. Ann.Surg.138:748 (1953).
16. Cohn,J. and Hawthorne, H.R.: The role of Cl. Welchii in strangulation obstruction. Ann.Surg. 134:999 (1951).
17. Cohn,J.: Strangulation obstruction postoperative antibiotic protection. Ann.Surg.143:386 (1956).
18. Dennis,C. and Brown,S.P.: Treatment of small bowel obstruction; procedure used at University of Minnesota Hospitals. Surg. 13, 94-106 (1943).
19. Elioson,E.L. and Welty,R.F.: Ten years survey of intestinal obstruction. Ann.Surg.125,57-65 (1947).
20. Evans,E.: Mechanism of shock in intestinal strangulation: experimental study. Ann.Surg. 117, 28 - 38 (1943).
21. Mac Farelane, M.G.: Biochemestry of bacterial toxins; enzymic specificity of Cl.Welchii Lecithinose. Biochem.J. 42, 587 (1948).
22. Gendel,S. and Fine,J.: Effect of acute intestinal obstruction on blood and plasma volumes. Ann.Surg. 110, 25 (1939)

23. Gerard,R.W.: The lefhol agent in acute intestinal obstruction. J.A.M.A. 76:1581 (1922).
24. Häbler,W.: Weitere unolekularpathologische und experimentelle Untersuchungen über den Darmverschluß. Arch.Klin.Chir.148:233, (1927).
25. Hegemann, G. u.Grimm,H.: Der Ileus. Chir.Praxis 1:15 (1961).
26. Heusser,H.: Die Erkennung und Behandlung des akuten Darmverschlußes. Enke, Stuttgart 1956.
27. Hoferichter, J.; Nemir,P., Drabkin, D.: Protective effect of proteinose inhibitors in acute necrotising pancreatitis. Surg.Forum 13:309 (1962).
28. Hoferichter, J.: Experimentelle Pankreatitis. Europ.Pankreas-Sympos. vom24.5.64 in Erlangen, Sonderdruck.
29. Hoferichter, J.: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose. Lanbecks Arch.Klin.Chir. 307:319 (1964).
30. Hoferichter, J.: Persönliche Mitteilung.
31. Hoffmann, H.L., Jacobs,J. and Freedlander,S.O.: Use of cristalline saybean toypsin inhibitor in acute hemorrhage pankreatitis in dogs. Arch.Surg. 66:617 (1953).
32. Howet, F.: Contribution à la connecissance de le physiopathology de l'obstruction intestinale. Acta Chir.Belg.49, 702-811 (1950).
33. McKittrick, L.S. and Sorris, S.P.: Acute mechanical obstruction of small bowel; its diognosis and treatment. New.England J.Med. 222,611 (1940).
34. Kühlmayer,R.: Die Störung der Elektrolytofruktur bei Ileus und Pankratitis. Wien klin.Wschr. 72, 41-42 (1960).

35. Laufmann, H. and Doniels,J.: Clinical factors affecting morlality in strangulated hernia. Arch.Surg. 62, 365 (1951).
36. Laufmann, H. and Nora,P.F.: Physiological problems underlying intestinal strangulation obstruction. Surg.Clin.N.Amer.42:219 (1962).
37. Lillehei,R.C.: Progressive rise of plasma hemoglobin by irreversible shock. Circulation Research 6:438, (1958).
38. Lillehei, R.C.: Progressive rise in plasmahemoglobin of strangulated dogs. Artery Surg. Forum 7:6 (1957).
39. Lozzi, Ve Vitole, A.: La sottrazione dei succhi duodeni nelle occlusioni intestinali acute alte. Grorn.Veneta Sei.med. 5:604 (1931). Ref.Zorg.Chir. 57:122 (1931).
40. Madelnag,W.: Zur Frage der operativen Behandlung innerer Darmeinklemmung. Arch.klin.Chir. , 36:283 (1887).
41. Mikal,S.J.: Fluid and electrolyte obnormalities in small bowel obstruction. Amer.J.Prod. 13, 243 - 248 (1962).
42. Mullen, F.T.: Clinical pathological phases of intestinal obstruction. West.J.Surg. 44:636, (1937).
43. Munsberger jr., A.R., Cowley,R.A., Bessmann,S.P., Buxton,R.W.: The origin and utilisation of ommonia in strangulation obstruction of the small bowel. Ann.Surg.150:880 (1959).
44. Nemir,jr. R., Hawthorne,H.R., Cohn,J., DrobkinD.L: Cause of death in strangulation obstruction. Ann.Surg. 130, 857 (1949).
45. Nemir,jr.P., Howthorne,H.R. and Lecrone B.L.: Prolongation of life by employment of parenteral olimentation. Surg. 29, 508 (1951).

46. Nemir,jr. P., Hawthorne,H.R. and Drobkin D.L.: Further studies on the abnormal heminpigment found in strangulation abstruction. Surg. Forum, Amer.Coll.Surgerous 1952.
47. Nemir,jr.P.: Progress reporton acute intestinal obstruction. A.J.M.Sc. 223:198 (1952).
48. Nemir,jr.P.: Intestinal obstruction. Ann.Surg. 135:367 (1952).
49. Nemir,jr.P.; Hawthorne,H.R. and Drobkin,D.L.: Strangulation obstruction.Surg.Forum Amer. Coll.Surgeous 1952.
50. Nemir,jr.P., and Hawthorne,H.R.: The surgical physiology and management of acute intestinal obstruction. Surg.Clin.N.Amer.Vol.35 No.6 (1955).
51. Nemir,jr.P. and Drobkin, D.L.: Thepathogenesis of acute necrotizing hemorrhagic pancreatitis; experimental study. Surg. 40:171 (1956).
52. Nemir,jr.P., Hawthorne,H.R., Drobkin,D.L.: The pathogenesis of strangulation intestinal obstruction. Gastroenterology Vol.32 No.2 (1957).
53. Nemir,jr.P., Mucha,S.J., Hawthorne,H.R.,Drobkin D.L.: A further inquity into the enzymatic digestion of blood. Ann.Surg. 150:469 (1959).
54. Nemir,jr.P., Hoferichter,J., Drabkin,D.L.: The protuctive effect of proteinose inhibitor in acute necrolizing pankreatitis. Ann.Surg. 44: 158 (1963).
55. Paglioni,F.: Le modificazioni della structure del pancreas nella occlusione intestinale sperimentale. Pathologica 26:455 (1934). Ref.Zorg.Chir. 69:337 (1934).
56. Ravdin,J.S. and Ravdin,R.G.: Shock fluids and electrolytes. Surg.Gynec a.Obst. 100:101 (1955).

57. Reed,G., Borr,J.H., BrownH.J.: Fibrindysin from gos gangrene onaerobes. J.Bact. 46:475 (1943).
58. Reifferscheidt,M.: Die heutigen Kenntnisse der Husspathophysiologie. Boems Beiträge 189, 371 (1954).
59. Richardson,P.: Intestinal obstruction. Boston M.a.S.J. 183, 288 (1929).
60. Robb-Smith,A.H.T.: Tissue changes induced by Cl.Welchiitype A filtrates. Lancet 2,362 (1945).
61. Robertson,W., Popes,M. and Bauer,W.: Mucinase: bacterialinzyme which hydrolyses synovicel fluid mucin and other mains. G.Biol.Chem.133, 26 (1940).
62. Sailo, S.: Experimental studies on acute intestinal obstruction. Japan journ. of med. scinces IX. Surg.orthop.a.odontol,Bd.1, 1:1-12 (1927).
63. Sarnoff, S.J.: Effect of chemotherapy on ileum. subjected to vascular injury. Ann.Surg.121, 74 (1945).
64. Schilling,J.A., Coard,A.B., Clausen,S.W.: Pottassium loss in experimental intestinal obstruction. Surg.Gynoc.a.Obst. 92,1-12 (1951).
65. Schlicke, C.P., Borgen,J.A. and Dixon,C.F.: The management of intestinal obstruction. An evaluationn of conservative therapy. J.A.M.A. 115:1411 - 1416 (1940).
66. Schonbauer,L.: Experimentelles und Klinisches zur Peritonitisfrage. Wien klin.Wschr. 36:373 (1923).
67. Scott,H.G.: Intestinal obstruction; experimental eviolence on lass of blood in intestinal strangulation. Arch.Surg. 36, 816 (1938).
68. Sperling,L.: Mechanism of simple intestinal obstruction; experimental study. Arch.Surg. 36, 778 (1938).

69. Sugilo, S.: Über die Todesursache bei Ileus (Intoxikationstherapie). Mitteilung aus der Med.Fakultät der Kau's.Kynshu-Universität. 1924, 9:229, 2bl.Chir. 51:2909 (1925).
70. Takato,N.: Einfluß der Eckschen Fistel auf den hochstehenden Darmverschluß. Ref.Zorg.Chir. 90:351.
71. Turner,M.D., Grogan,J.B., Ternett,G.W.: A study of the lethal mechanism inexperimental closed loops strangulated obstruction of the small intestine. Amer.J.Surg. 102, 560 (1961).
72. Tuttle,K.H.: The mortality of intestinal obstruction. Boston M a.S.J. 192, 79 (1925).
73. Wochren,H.: Intoxication in intestinal strangulation; experimental study. Acta chir.Scan. 78, 121 (1936).
74. Wangensteen,O.H. and Rea,C.E.: Distentionfactor in simple intestinal obstruction. Surg. 5, 327 (1939).
75. Wangensteen,O.H.: Intestinal obstruction. Ch.C. Thomas,Springfeld 1955.
76. Welch,C.E.: Intestinal obstruction. Year Book Publishers Chicago 1958.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr.med. J. H o f e r i c h t e r für die Überlassung des Themas sowie für die vielen Anregungen bei der Durchführung der Experimente danken.

Frau Dr.med. S. H o f e r i c h t e r gebührt Dank für die freundliche Hilfe und Leitung bei den Operationen.

Herrn S c h o b e r t danke ich für die umsichtige Betreuung und Pflege der Versuchstiere.

Meinen Dank möchte ich auch Herrn Prof. Dr.med. G. H e g e m a n n sagen, der diese Untersuchungen wohlwollend und großzügig gefördert hat.

L E B E N S L A U F

Am 13.November 1939 wurde ich,Detlev Patschke, als Sohn des Amtsgerichtsrats Horst Patschke und seiner Ehefrau Hanna,geborene Müller,in Königsberg/Pr. geboren.

Nach dem Krieg flüchtete meine Familie nach Coburg.Hier besuchte ich von 1945 bis 1949 die Volksschule.Die Aufnahmeprüfung für die dortige Oberrealschule bestand ich anschließend.

1951 siedelte ich nach Nürnberg um.Hier besuchte ich die Martin-Behaim-Oberrealschule,an der ich am 15.Juni 1960 die Reifeprüfung mit Erfolg ablegte.

Das Medizinstudium begann ich im November 1960 in Erlangen.Im Sommer 1961 bestand ich das Vorphysikum, im März 1963 das Physikum.

Anschließend studierte ich 2 Semester an der Universität Hamburg.

Ab Sommersemester 1964 setzte ich mein Studium an der Universität Erlangen-Nürnberg fort.Hier bestand ich am 8.7.1966 das Staatsexamen für Medizin.

Offsetdruck + Fotodruck
– J. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 –

Offsetdruck + Fotodruck
– J. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Röthelheimbad) Telefon 15336 –